

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
12 April 2001 (12.04.2001)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 01/24772 A1**

- (51) International Patent Classification<sup>7</sup>: A61K 9/10, 9/16, 9/22, 9/46, 9/48
- (21) International Application Number: PCT/US00/23527
- (22) International Filing Date: 28 August 2000 (28.08.2000)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 09/409,059 30 September 1999 (30.09.1999) US
- (71) Applicant: KV PHARMACEUTICAL COMPANY  
[US/US]; 2503 South Hanley Road, St. Louis, MO 63144-2555 (US).
- (72) Inventors: LEVINSON, R., Saul; 17020 Kimwood Court, Chesterfield, MO 63005 (US). HERMELIN, Marc, S.; 791 Bismark, Glendale, MO 63122 (US). KIRSCHNER, Mitchell, I.; 2735 Creveling Drive, St. Louis, MO 63130 (US).
- (74) Agent: NATH, Gary, M.; Nath & Associates PLLC, 6th Floor, 1030 15th Street, N.W., Washington, DC 20005-1503 (US).
- (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:  
— With international search report.
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: FORMULATION FOR MENOPAUSAL WOMEN

(57) Abstract: The present disclosure relates to novel compositions which provide improved nutritional support for premenopausal and menopausal women and/or relief from symptoms associated with menopause, as well as prophylactic effects, and methods for using same.

WO 01/24772 A1

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号  
特表2003-510344  
(P2003-510344A)

(43) 公表日 平成15年3月18日 (2003.3.18)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ページ (参考)
A 6 1 K 31/201		A 6 1 K 31/201	4 C 0 7 6
9/10		9/10	4 C 0 8 4
9/16		9/16	4 C 0 8 6
9/20		9/20	4 C 0 8 7
9/48		9/48	4 C 2 0 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 54 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-527771(P2001-527771)  
(86) (22) 出願日 平成12年8月28日 (2000.8.28)  
(85) 翻訳文提出日 平成14年4月1日 (2002.4.1)  
(86) 国際出願番号 P C T / U S 0 0 / 2 3 5 2 7  
(87) 国際公開番号 W O 0 1 / 0 2 4 7 7 2  
(87) 国際公開日 平成13年4月12日 (2001.4.12)  
(31) 優先権主張番号 0 9 / 4 0 9 , 0 5 9  
(32) 優先日 平成11年9月30日 (1999.9.30)  
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 ドラッグテック コーポレイション  
アメリカ合衆国 19801 デラウェア州  
ウィルミントン スウィート 1270 デラ  
ウェア アヴェニュー 300  
(72) 発明者 レヴィンソン、 アール、 ソウル  
アメリカ合衆国 ミズーリ州 63005 チ  
ェスターフィールド キムウッド コート  
17020  
(72) 発明者 ハーメルン、 マーク エス.  
アメリカ合衆国 ミズーリ州 63122 グ  
レンデール ビスマーク 791  
(74) 代理人 弁理士 三好 秀和 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 閉経期の女性用の処方

(57) 【要約】

本発明の開示は、閉経前および閉経期の女性に栄養的支  
持の向上および／または閉経に関連した症状からの解  
放、並びに、予防効果を提供する新規組成物、および、  
その使用方法に関する。

**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 閉経前および閉経期の女性に投与するための組成物であって、約10mgから約1,000mgの量の、リノール酸化合物、リノレン酸化合物、ドコサヘキサエン酸化合物、 $\omega$ -3脂肪酸化合物、 $\omega$ -2脂肪酸化合物、その誘導体および組合せからなる群から選択される必須脂肪酸化合物；

約400mgから約2500mgの量のカルシウム化合物またはその誘導体；

約0.4mgから約5.0mgの量の葉酸化合物またはその誘導体を含み、ここで、必須脂肪酸化合物と、カルシウム化合物またはその誘導体の重量比は、約1:0.4から250である、前記組成物。

【請求項2】 カルシウム化合物は、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウムおよびその組合せからなる群から選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】 カルシウム化合物は、骨ミール、牡蠣殻およびその組合せからなる群から選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】 カルシウム化合物は炭酸カルシウムである、請求項1に記載の組成物。

【請求項5】 炭酸カルシウムは、約1,000mgから約1,400mgの量で前記組成物中に存在する、請求項4に記載の組成物。

【請求項6】 必須脂肪酸化合物は、約10mgから約100mgの量で前記組成物中に存在する、請求項1に記載の組成物。

【請求項7】 必須脂肪酸化合物は、約20mgから約60mgの量で前記組成物中に存在する、請求項1に記載の組成物。

【請求項8】 必須脂肪酸化合物とカルシウム化合物またはその誘導体の重量比は、約1:1から20である、請求項1に記載の組成物。

【請求項9】 必須脂肪酸化合物とカルシウム化合物またはその誘導体の重量比は、約1:5から15である、請求項1に記載の組成物。

【請求項10】 前記組成物はさらに、ビタミン化合物またはその誘導体を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項11】 ビタミン化合物は、ビタミンA化合物、B複合ビタミン化合物、ビタミンC化合物、ビタミンD化合物、ビタミンE化合物、その誘導体お

よびその組合せからなる群から選択される、請求項10に記載の組成物。

【請求項12】 前記ビタミンC化合物は、約25mgから約500mgの範囲の量で前記組成物中に存在する、請求項11に記載の組成物。

【請求項13】 前記ビタミンE化合物は、約10mgから約500mgの範囲の量で前記組成物中に存在する、請求項11に記載の組成物。

【請求項14】 前記組成物はさらに、ミネラル化合物またはその誘導体を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項15】 前記ミネラル化合物は、銅、亜鉛、セレン、マグネシウム、モリブデン、バイオフィラポノイド、マンガン、クロム、ヨウ素、鉄およびその組合せからなる群から選択される、請求項14に記載の組成物。

【請求項16】 前記組成物はさらに、非栄養活性物質を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項17】 非栄養活性物質は、ホルモン、ステロイド、繊維、エストロゲン、黄体ホルモン、鎮静催眠剤、バルビツール酸類、ベンゾジアゼピン類、抗うつ剤、精神安定剤、鎮静剤、骨粗鬆症剤、生薬、生薬誘導体、植物化学誘導体、抗血小板剤、アミノビスホスホネートおよびその組合せからなる群から選択される、請求項16に記載の組成物。

【請求項18】 非栄養活性物質はホルモンであり、ホルモンは約0.15mgから約11.25mgの範囲の量で前記組成物中に存在する、請求項16に記載の組成物。

【請求項19】 非栄養活性物質は、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、クロニジン、酢酸ノルエチンドロン、エチニルエストラジオール、複合型エストロゲン、天然エストロゲン、合成エストロゲン、エストラジオール、プロゲステロン、クロミフェン、クエン酸クロミフェン、ズクロミフェン、クエン酸ズクロミフェン、エンクロミフェン、クエン酸エンクロミフェン、カルシトニン、アスピリン、アレンドロネート、エチドロネート、パミドロネート、クロドロネート、チルドロネート、レジドロネート、イバドロネートおよびその組合せからなる群から選択される、請求項16に記載の組成物。

【請求項20】 非栄養活性物質は骨粗鬆症剤であり、骨粗鬆症剤は、約2

5 mg から約 60 mg の範囲の量で前記組成物中に存在する、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 21】 組成物はさらに、アミノ酸化合物またはその誘導体を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 22】 アミノ酸化合物は、ロイシン、イソロイシン、バリンおよびその組合せからなる群から選択される、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 23】 組成物は、閉経期の女性の栄養的必要性を満たすように特に適合している、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 24】 組成物は、閉経に関連した容態の処置に特に適合している、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 25】 組成物は、前記女性の神経学的維持を最大化するのに特に適合している、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 26】 組成物は経口投与形である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 27】 前記経口投与形は、即時放出、延長放出、間欠的放出、変動放出、遅延放出、制御放出およびその組合せからなる群から選択される、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 28】 前記経口投与形は、咀嚼錠、急速溶解錠、発泡錠、硬ゼラチンカプセル、軟ゼラチンカプセル、復元可能な粒子、微粒子、懸濁液、エリキシル、キャプレット、強化食品、プリン、ヨーグルト、ゼラチン、シリアル、食物コーティングおよびその組合せからなる群から選択される、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 29】 組成物は、単一投与単位に製剤化される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 30】 組成物は、多投与単位に製剤化される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 31】 多投与単位は、不均一な投与量のカルシウム化合物またはその誘導体を含む、請求項 30 に記載の組成物。

【請求項 32】 組成物は、24 時間の期間中に 1 回の投与のために製剤化される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項33】 組成物は、24時間の期間中に少なくとも2回の投与のために製剤化される、請求項1に記載の組成物。

【請求項34】 組成物は、使用期間を示した説明書を備えている、請求項1に記載の組成物。

【請求項35】 試用期間は、閉経の前、最中および後である、請求項34に記載の組成物。

【請求項36】 期間は、閉経開始時に開始する、請求項34に記載の組成物。

【請求項37】 期間は閉経開始時に開始し、閉経期間中継続する、請求項34に記載の組成物。

【請求項38】 期間は、前記女性が少なくとも40才である場合に開始する、請求項34に記載の組成物。

【請求項39】 使用期間は、前記女性が40から50才である場合に開始する、請求項34に記載の組成物。

【請求項40】 閉経期の女性に投与するための組成物であって、約10mgから約1,000mgの量のリノール酸化合物、その誘導体およびその組合せからなる群から選択された第一脂肪酸化合物；

約10mgから約1,000mgの量のリノレン酸化合物、その誘導体およびその組合せからなる群から選択された第二脂肪酸化合物；

約10mgから約1,000mgの量のドコサヘキサエン酸化合物、 $\omega$ -3脂肪酸、 $\omega$ -2脂肪酸、その誘導体およびその組合せからなる群から選択された第三脂肪酸化合物；

約400mgから約2500mgの量のカルシウム化合物またはその誘導体；

約0.4mgから約5.0mgの量の葉酸化合物またはその誘導体；

約25mgから約500mgの量のビタミンC化合物またはその誘導体；

約10mgから約500mgの量のビタミンE化合物またはその誘導体を含み、前記第一および第二脂肪酸化合物の量の合計と、前記第三脂肪酸化合物の量の重量比は、約1:0.5から1.5であり；そして

前記第一、第二および第三脂肪酸化合物の量の合計と、前記カルシウム化合物

またはその誘導体の量の重量比は、約1:0.4から50である、前記組成物。

【請求項41】 前記組成物はさらに、非栄養活性物質を含む、請求項40に記載の組成物。

【請求項42】 非栄養活性物質は、ホルモン、ステロイド、繊維、エストロゲン、黄体ホルモン、鎮静催眠剤、バルビツール酸類、ベンゾジアゼピン類、抗うつ剤、精神安定剤、鎮静剤、アミノビスホスホネート、骨粗鬆症剤、生薬、生薬誘導体、植物化学誘導体、抗血小板剤およびその組合せからなる群から選択される、請求項41に記載の組成物。

【請求項43】 非栄養活性物質はホルモンであり、ホルモンは、約0.15mgから約11.25mgの範囲の量で前記組成物中に存在する、請求項41に記載の組成物。

【請求項44】 非栄養活性物質は、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、クロニジン、酢酸ノルエチンドロン、エチニルエストラジオール、複合型エストロゲン、天然エストロゲン、合成エストロゲン、エストラジオール、プロゲステロン、クロミフェン、クエン酸クロミフェン、ズクロミフェン、クエン酸ズクロミフェン、エンクロミフェン、クエン酸エンクロミフェン、カルシトニン、アスピリン、アレンドロネート、エチドロネート、パミドロネート、クロドロネート、チルドロネート、レジドロネート、イバドロネートおよびその組合せからなる群から選択される、請求項41に記載の組成物。

【請求項45】 非栄養活性物質は骨粗鬆症剤であり、骨粗鬆症剤は約2.5mgから約60mgの範囲の量で前記組成物中に存在する、請求項41に記載の組成物。

【請求項46】 組成物はさらに、アミノ酸化合物またはその誘導体を含む、請求項40に記載の組成物。

【請求項47】 アミノ酸化合物は、ロイシン、イソロイシン、バリンおよびその組合せからなる群から選択される、請求項46に記載の組成物。

【請求項48】 組成物は、閉経期の女性の栄養的必要性を満たすように特に適合している、請求項40に記載の組成物。

【請求項49】 閉経期の女性に投与するための組成物であって、約10m

gから約1,000mgの量のリノール酸化合物、その誘導体およびその組合せからなる群から選択される第一脂肪酸化合物；

約10mgから約1,000mgの量のリノレン酸化合物、その誘導体およびその組合せからなる群から選択される第二脂肪酸化合物；

約10mgから約1,000mgの量のドコサヘキサエン酸化合物、 $\omega$ -3脂肪酸、 $\omega$ -2脂肪酸、その誘導体およびその組合せからなる群から選択される第三脂肪酸化合物；

約400mgから約2500mgの量のカルシウム化合物またはその誘導体；

約0.4mgから約5.0mgの量の葉酸化合物またはその誘導体；

約25mgから約500mgの量のビタミンC化合物またはその誘導体；

約10mgから約500mgの量のビタミンE化合物またはその誘導体；

約2,500IUから約6,500IUの量のビタミンA化合物またはその誘導体を含み、前記第一および第二脂肪酸化合物の量の合計と、前記第三脂肪酸化合物の量の重量比は、約1:0.5から1.5であり；そして

前記第一、第二および第三脂肪酸化合物の合計と、前記カルシウム化合物またはその誘導体の量の重量比は、約1:0.4から50である、前記組成物。

【請求項50】 閉経期の女性に投与するための組成物であって、約10mgから約1,000mgの量のリノール酸化合物、その誘導体およびその組合せからなる群から選択される第一脂肪酸化合物；

約10mgから約1,000mgの量のリノレン酸化合物、その誘導体およびその組合せからなる群から選択される第二脂肪酸化合物；

約10mgから約1,000mgの量のドコサヘキサエン酸化合物、 $\omega$ -3脂肪酸、 $\omega$ -2脂肪酸、その誘導体およびその組合せからなる群から選択される第三脂肪酸化合物；

約400mgから約2500mgの量のカルシウム化合物またはその誘導体；

約0.4mgから約5.0mgの量の葉酸化合物またはその誘導体；

約25mgから約500mgの量のビタミンC化合物またはそのエステル誘導体；

約10mgから約500mgの量のビタミンE化合物またはその誘導体；



約10mgから約50mgの量のビタミンB6化合物またはその誘導体；  
約25mcgから約75mcgの量のビタミンB12化合物またはその誘導体；  
約200IUから約625IUの量のビタミンD化合物またはその誘導体を含み、

前記の第一および第二脂肪酸化合物の量の合計と、前記第三脂肪酸化合物の量の重量比は、約1：0.5から1.5であり；そして

前記の第一、第二および第三脂肪酸化合物の量の合計と、前記カルシウム化合物またはその誘導体の量の重量比は、約1：0.4から5.0である、前記組成物。

【請求項51】 閉経期の女性に投与するための組成物であって、  
閉経症状を処置するための生物活性物質；  
約400mgから約2500mgの量のカルシウム化合物またはその誘導体；  
約0.4mgから約5.0mgの量の葉酸化合物またはその誘導体を含む、前記組成物。

【請求項52】 生物活性物質は、ホルモン、ステロイド、繊維、エストロゲン、黄体ホルモン、鎮静催眠剤、バルビツール酸、ベンゾジアゼピン、抗うつ剤、精神安定剤、鎮静剤、骨粗鬆症剤、抗血小板剤およびその組合せからなる群から選択される、請求項51に記載の組成物。

【請求項53】 非栄養活性物質は、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、クロニジン、酢酸ノルエチンドロン、エチニルエストラジオール、複合型エストロゲン、天然エストロゲン、合成エストロゲン、エストラジオール、プロゲステロン、クロミフェン、クエン酸クロミフェン、ズクロミフェン、クエン酸ズクロミフェン、エンクロミフェン、クエン酸エンクロミフェン、カルシトニン、アスピリン、アミノビスホスホネート、生薬、生薬誘導体、植物化学誘導体、アレンドロネート、エチドロネート、パミドロネート、クロドロネート、チルドロネート、レジドロネート、イバンドロネートおよびその組合せからなる群から選択される、請求項51に記載の組成物。

【請求項54】 所定の期間で閉経期の女性に投与する、第一生物活性物質

を含む、第一投与形；

前記の第一投与形と同時に閉経期の女性に投与する、第二生物活性物質を含む第二投与形を含み、前記の第一生物活性物質および前記の第二生物活性物質は非適合性の物質である、薬物送達処方計画。

【請求項55】 第一投与形は軟ゼラチンカプセルであり、第二投与形は錠剤である、請求項54に記載の薬物送達処方計画。

【請求項56】 第一生物活性物質または第二生物活性物質は、閉経に関連した症状の処置に効果的である、請求項54に記載の薬物送達処方計画。

【請求項57】 第一および第二生物活性物質は、独立的に、リノール酸化合物、リノレン酸化合物、ドコサヘキサエン酸化合物、 $\omega$ -2脂肪酸化合物、 $\omega$ -3脂肪酸化合物、ビタミンA化合物、B複合ビタミン化合物、ビタミンC化合物、ビタミンD化合物、ビタミンE化合物、ホルモン、ステロイド、繊維、エストロゲン、黄体ホルモン、鎮静催眠剤、バルビツール酸、ベンゾジアゼピン、抗うつ剤、精神安定剤、鎮静剤、骨粗鬆症剤、抗血小板剤、その誘導体およびその組合せからなる群から選択される、請求項54に記載の薬物送達処方計画。

【請求項58】 第一生物活性物質は、疎水性化合物、オレフィン化合物、pH感受性化合物、無水環境を必要とする物質、酸性薬物、発泡錠、ゼラチンカプセル、4級アンモニウム化合物およびその組合せからなる群から選択され、第二生物活性物質は、親水性化合物、非オレフィン化合物、非pH感受性化合物、非無水環境を必要とする物質、塩基性薬物、水分含量の高い薬物または投与形、アルデヒド、アニオン性物質およびその組合せからなる群から選択される、請求項54に記載の薬物送達処方計画。

【請求項59】 第一生物活性物質は、アスコルビン酸、クエン酸、葉酸、活性炭、ゼラチンカプセル、塩化コニシン、塩化エチルピリジニウムであり、第二生物活性物質は、水酸化アルミニウム、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、硝酸アミル、ホルムアルデヒド、グルタルアルデヒド、石鹼、エチルピリジニウム、ステアリン酸ナトリウムおよびその組合せである、請求項54に記載の薬物送達処方計画。

【請求項60】 所定の期間は、朝、午後、夕方、日中、昼間、夜、夜間、

AMおよびPMからなる群から選択される、請求項54に記載の薬物送達処方計画。

【請求項61】 前記の第一および第二投与形は、ブリストアパックで一緒に提供される、請求項54に記載の薬物送達処方計画。

【請求項62】 所定の時間の前または後に閉経期の女性に投与する、第三投与形をさらに含む、請求項54に記載の薬物送達処方計画。

【請求項63】 前記の所定の時間より前または後は、朝、午後、夕方、日中、昼間、夜、夜間、AMおよびPMからなる群から選択される、請求項62に記載の薬物送達処方計画。

【請求項64】 第一投与形は、必須脂肪酸化合物を含む軟ゼラチンカプセルであり、第二投与形は、実質的に炭酸カルシウムを含む錠剤である、請求項54に記載の薬物送達処方計画。

【請求項65】 閉経期の女性に栄養補助を提供する方法であって、女性に必須脂肪酸化合物を、閉経期前後の開始の始まる期間中に投与し、前記の必須脂肪酸化合物は、リノール酸化合物、リノレン酸化合物、ドコサヘキサエン酸化合物、 $\omega$ -3脂肪酸化合物、 $\omega$ -2脂肪酸化合物、その誘導体およびその組合せからなる群から選択され；

約400mgから約2500mgのカルシウム化合物またはその誘導体を女性に、閉経期前後の開始の始まる期間中に投与し；

約0.4mgから約5.0mgの葉酸化合物またはその誘導体を女性に、閉経期前後の開始の始まる期間中に投与することを含み、そして、必須脂肪酸化合物と、カルシウム化合物またはその誘導体の重量比は、約1:0.4から250である、前記方法。

【請求項66】 前記方法はさらに、ビタミン化合物またはその誘導体を、前記女性に、前記の第一、第二および第三脂肪酸化合物と共に提供することを含む、請求項65に記載の方法。

【請求項67】 ビタミン化合物は、ビタミンA化合物、B複合ビタミン化合物、ビタミンC化合物、ビタミンD化合物、ビタミンE化合物、その誘導体およびその組合せからなる群から選択される、請求項66に記載の方法。

【請求項68】 ビタミンC化合物は、約25mgから約500mgの範囲の量で前記組成物中に存在する、請求項67に記載の方法。

【請求項69】 ビタミンE化合物は、約10mgから約400mgの範囲の量で前記組成物中に存在する、請求項67に記載の方法。

【請求項70】 前記方法はさらに、ミネラル化合物またはその誘導体を、前記女性に、前記の第一、第二および第三脂肪酸化合物と共に提供することを含む、請求項65に記載の方法。

【請求項71】 ミネラル化合物は、銅、亜鉛、セレン、マグネシウム、モリブデン、バイオフィラポノイド、マンガン、クロム、ヨウ素、鉄およびその組合せからなる群から選択される、請求項70に記載の方法。

【請求項72】 前記方法はさらに、前記女性に、非栄養活性物質を提供することを含む、請求項65に記載の方法。

【請求項73】 非栄養活性物質は、ホルモン、ステロイド、繊維、エストロゲン、黄体ホルモン、鎮静催眠剤、バルビツール酸類、ベンゾジアゼピン類、抗うつ剤、精神安定剤、鎮静剤、アミノビスホスホネート、生薬、生薬誘導体、植物化学誘導体、骨粗鬆症剤、抗血小板剤およびその組合せからなる群から選択される、請求項72に記載の方法。

【請求項74】 非栄養活性物質は、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、クロニジン、酢酸ノルエチンドロン、エチニルエストラジオール、複合型エストロゲン、天然エストロゲン、合成エストロゲン、エストラジオール、プロゲステロン、クロミフェン、クエン酸クロミフェン、ズクロミフェン、クエン酸ズクロミフェン、エンクロミフェン、クエン酸エンクロミフェン、アスピリン、カルシトニン、アレンドロネート、エチドロネート、パミドロネート、クロドロネート、チルドロネート、レジドロネート、イバドロネートおよびその組合せからなる群から選択される、請求項73に記載の方法。

【請求項75】 前記方法は、閉経期の女性の栄養的必要性を満たすように特に適合している、請求項65に記載の方法。

【請求項76】 前記方法は、閉経に関連した容態の処置に特に適合している、請求項65に記載の方法。

【請求項77】 前記方法は、前記女性の神経学的維持を最大化するのに特に適合している、請求項65に記載の組成物。

【請求項78】 各第一、第二および第三脂肪酸は、経口投与形で提供される、請求項65に記載の方法。

【請求項79】 前記経口投与形は、即時放出、延長放出、間欠的放出、遅延放出、制御放出およびその組合せからなる群から選択される、請求項65に記載の方法。

【請求項80】 前記経口投与形は、咀嚼可能な錠剤、素早く溶解する錠剤、発泡錠、硬ゼラチンカプセル、軟ゼラチンカプセル、復元可能な粒子、微粒子、懸濁液、エリキシル、キャプレット、強化食品、プリン、ヨーグルト、ゼラチン、シリアルおよびその組合せからなる群から選択される、請求項65に記載の方法。

【請求項81】 各第一、第二および第三脂肪酸は、24時間の期間中に1回投与される、請求項65に記載の方法。

【請求項82】 各第一、第二および第三脂肪酸は、24時間の期間中に少なくとも2回投与される、請求項65に記載の方法。

【請求項83】 各第一、第二および第三脂肪酸は、24時間の期間中に不均一な投与量で投与される、請求項65に記載の方法。

【請求項84】 カルシウム化合物またはその誘導体は、24時間の期間中に1回投与される、請求項65に記載の方法。

【請求項85】 カルシウム化合物またはその誘導体は、24時間の期間中に少なくとも2回投与される、請求項65に記載の方法。

【請求項86】 カルシウム化合物またはその誘導体は、24時間の期間中に不均一な投与量で投与される、請求項65に記載の方法。

【請求項87】 前記方法は、骨量の減少を阻害する、請求項65に記載の方法。

【請求項88】 前記方法は、閉経期の女性における必須脂肪酸の欠乏症を予防する、請求項65に記載の方法。

【請求項89】 前記方法はさらに、前記の第一、第二および第三脂肪酸化

合物の投与の期間を示した説明書を備えることを含む、請求項65に記載の方法。

【請求項90】 前記方法はさらに、治療法または治療処方計画を含む、請求項65に記載の方法。

【請求項91】 治療法または治療処方計画は、閉経に関連した症状を処置するためである、請求項65に記載の方法。

【請求項92】 経口、注射、経皮、吸入、口内、膣、泌尿器および肛門からなる群から選択される、投与形態を使用して、閉経期の女性に非栄養活性物質を投与することをさらに含む、請求項65に記載の方法。

【請求項93】 前記の非栄養活性物質はブリスターパックで提供される、請求項65に記載の方法。

【請求項94】 閉経に関連した症状を軽減しつつ、閉経期の女性に栄養補助を提供する方法であって、女性に脂肪酸化合物を、閉経期の開始の始まる期間中に投与し、前記の脂肪酸化合物は、リノール酸化合物、リノレン酸化合物、ドコサヘキサエン酸化合物、 $\omega-3$ 脂肪酸、 $\omega-2$ 脂肪酸、その誘導体およびその組合せからなる群から選択され；

約400mgから2500mgのカルシウム化合物またはその誘導体を前記女性に投与し；そして

非栄養活性物質を前記女性に投与することを含む、前記方法。

【請求項95】 葉酸をさらに含む、請求項94に記載の方法。

【請求項96】 閉経に関連した症状を軽減しつつ、閉経期の女性に栄養補助を提供する方法であって、女性に第一脂肪酸化合物を、閉経期の開始の始まる期間中に投与し、前記の第一脂肪酸化合物は、リノール酸化合物、その誘導体およびその組合せからなる群から選択され；

前記女性に第二脂肪酸化合物を、閉経期の開始の始まる期間中に投与し、前記の第二脂肪酸化合物は、リノレン酸化合物、その誘導体およびその組合せからなる群から選択され；

前記女性に第三脂肪酸化合物を、閉経期の開始の始まる期間中に投与し、前記の第三脂肪酸化合物は、ドコサヘキサエン酸化合物、 $\omega-3$ 脂肪酸、 $\omega-2$ 脂肪

酸、その誘導体およびその組合せからなる群から選択され、前記の第三の脂肪酸化合物は、女性に、前記の第一および第二脂肪酸化合物と共に提供され；

約400mgから2500mgのカルシウム化合物またはその誘導体を前記女性に投与し；

非栄養活性物質を前記女性に投与することを含み、

ここでの前記の第一および第二脂肪酸化合物の量の合計と、前記の第三脂肪酸化合物の量の重量比は、約1：0.5から1.5であり；そして

ここでの前記の第一、第二および第三脂肪酸化合物の合計と、前記カルシウム化合物またはその誘導体の量の重量比は、約1：0.4から50である、前記方法。

【請求項97】 非栄養活性物質は、ホルモン、ステロイド、繊維、エストロゲン、黄体ホルモン、鎮静催眠剤、バルビツール酸類、ベンゾジアゼピン類、抗うつ剤、精神安定剤、鎮静剤、抗リウマチ剤、生薬、生薬誘導体、アミノビスホスホネート、植物化学誘導体、骨粗鬆症剤、抗血小板剤およびその組合せからなる群から選択される、請求項96に記載の方法。

【請求項98】 非栄養活性物質は、酢酸メドロキシprogesterone、酢酸megestrol、クロニジン、酢酸noretindrone、エチニルエストラジオール、複合型エストロゲン、天然エストロゲン、合成エストロゲン、エストラジオール、progesterone、クロミフェン、クエン酸クロミフェン、ズクロミフェン、クエン酸ズクロミフェン、エンクロミフェン、クエン酸エンクロミフェン、アスピリン、カルシトニン、アレンドロネート、エチドロネート、パミドロネート、クロドロネート、チルドロネート、レジドロネート、イバドロネートおよびその組合せからなる群から選択される、請求項96に記載の方法。

【請求項99】 閉経の開始を遅延する方法であって、

必須脂肪酸を閉経前の女性に投与することを含み、ここでの前記脂肪酸は、リノール酸化合物、リノレン酸化合物、ドコサヘキサエン酸化合物、 $\omega$ -3脂肪酸化合物、 $\omega$ -2脂肪酸化合物、その誘導体およびその組合せからなる群から選択され；前記必須脂肪酸は、閉経の開始を遅延するに十分な量で投与する、前記方法。

【請求項100】 早期閉経の可能性を低下する方法であって、

必須脂肪酸を閉経前の女性に投与することを含み、前記脂肪酸は、リノール酸化合物、リノレン酸化合物、ドコサヘキサエン酸化合物、 $\omega$ -3脂肪酸化合物、 $\omega$ -2脂肪酸化合物、その誘導体およびその組合せからなる群から選択され；

前記の必須脂肪酸は、早期閉経の危険性を低下するに十分な量で投与する、前記方法。

【請求項101】 栄養補助を閉経前の女性または閉経期の女性に提供する方法であって、

閉経前の女性または閉経期の女性に、閉経の症状を処置するための生物活性物質を投与し；

閉経前の女性または閉経期の女性に、約400mgから約2500mgの量のカルシウム化合物またはその誘導体を投与し；そして

閉経前の女性または閉経期の女性に、約0.4mgから約5.0mgの量の葉酸化合物またはその誘導体を投与することを含む、前記方法。



## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

(発明の背景)

(発明の分野)

本発明は、栄養支持の向上および／または閉経症状からの解放を提供する目的で、閉経前の女性および閉経期の女性が使用するための新規組成物、並びに、その使用法に関する。

## 【0002】

(関連分野の記載)

女性の一生の生殖段階から非生殖段階への移行である閉経は、主に、月経の停止により特徴づけられる。しかし、閉経は、多くの急性および慢性容態にも関連しているので、単に生殖能を失う以上のはるかに大きな事を意味することになる。閉経症候群は、女性の生体におけるホルモン平衡および栄養欠乏から生じる、多くの多様でしばしば非常に重苦しい症状からなる。

## 【0003】

血管運動不安定性に続発する顔面潮紅および発汗は、女性の75%が罹患している。疲労、不眠、被刺激性および神経質という心理的および情動的症状が一般的である。顔面潮紅の反復による障害に起因する睡眠不足は、疲労および被刺激性の一因となる。眩暈、知覚異常、および、動悸および頻脈という心臓症状も生じ得；心疾患の発生率は増加する。他の一般的な症状は、吐気、便秘、下痢、関節痛および筋肉痛を含む。メルクマニユアル、1793（第16版、1992）。

## 【0004】

閉経は、骨折増加および脊柱虚脱を生じる、骨粗鬆症、すなわち、骨密度の減少も特徴とする。骨減少は、35才あたりで始まる。この減少は、45から55才のあたりで一般に起こる、閉経期中に加速する。骨量減少は、閉経後毎年平均1～2%である。主な部位は椎骨（これはかがみおよび背痛を生じる前部の虚脱を示す）、臀部および手関節である。メルクマニユアル1793（第16版、1992）。骨粗鬆症は数十年かけて発達し、ピーク骨量並びに骨減少度に関連す

る。

#### 【0005】

エストロゲン補充療法が、閉経の症状の軽減に使用されてきた。メルクマニユアル1793（第16版、1992）。しかし、エストロゲン療法には限界がある。エストロゲン療法の副作用が極めて重篤である場合もある。これらの副作用は、乳癌などの特定の癌の危険性の増加を含む。エストロゲンはまた、特定の子宮体癌にも関与している。黄体ホルモンによる処置は、これらの有害な副作用を打ち消すことが示されているが、前記のエストロゲン-黄体ホルモンの処方計画で処置した閉経後の女性は、望ましくない子宮出血を経験することが多い。さらに、ホルモン療法単独では、女性の一生のこの期間中の多様で高い栄養要求を満たすには不十分である。適切な栄養摂取も必要である。

#### 【0006】

適切な栄養摂取は、次第に、閉経期の女性に重要となっている。例えば、適切なカルシウム摂取により骨粗鬆症は予防される。さらに、特定のビタミンおよびミネラルにより、カルシウム吸収および利用は増強される。しかし、女性にカルシウムを提供するビタミンおよびミネラル補充は当分野で既知であるが、慣用的な補充物では、閉経期の女性の他の栄養要求を満たすことができない。特に、慣用的な補充物は、閉経を受けている女性が一般に経験する、疲労または倦怠の症状を処置するのに特に有用である、特定の脂肪酸を欠いている。脂肪酸は、生命の活動を支持するのに不可欠である。なぜなら、生体は、3つの脂肪酸を有する1分子のグリセロールである、トリグリセリドからそのエネルギーを引き出しているからである。リノール酸およびリノレン酸は特に、生体の機能に不可欠な2つの脂肪酸である。栄養補充物へのこれらの2つの脂肪酸の包含が特に重要である。なぜなら、それらは、生体によって産生されず、食物を通して供給しなければならないからである。しかし、慣用的な栄養補充物は、これらの2つの脂肪酸を含むことができない。

#### 【0007】

種々の形で、種々の目的の脂肪酸の使用が以前に開示されている。Horrobinらは、有効量のγ-リノレン酸および/またはジホモγ-リノレン酸の

一方または両方を女性に投与する、子宮内膜症の予防または処置法を開示している。特に、脂肪酸は、酸それ自体の形で、またはエステル、アミド、塩、または生体内で酸に変換され得る任意の他の機能的誘導体として投与し得、天然源由来でも合成源由来でもよい。

#### 【0008】

Maxsonら、米国特許第4,900,734号は、経口投与用のエストラジオールおよびプロゲステロンを含む医薬組成物を開示している。特に、医薬組成物は、微細化プロゲステロン懸濁液を含む、油媒体に溶かしたエストラジオールを含む。さらに、油媒体は、多不飽和脂肪酸のグリセリドが多い。特に、リノール酸およびリノレン酸は、特に効果的な多不飽和脂肪酸として開示されている。これらのステロイドの組合せ投与は、閉経期の女性の処置における、補充ホルモン療法に有用であると開示されている。

#### 【0009】

Cohen、米国特許第4,945,103号は、十分な投与量のメラトニンを投与して、PMSに関連した症状を軽減することを含む、閉経前症候群(PMS)に罹患している女性を処置する方法を開示している。特に、Cohenは、プロゲステロンを、メラトニンと組合せ投与できることを開示している。さらに、メラトニンは、女性に経口、非経口で、または、インプラントの形で投与できる。Cohenは、PMSは、ビタミンB複合体、特にビタミンB<sub>6</sub>(ピロキシジン)、または必須脂肪酸、特にリノレン酸の栄養欠乏に関連し得ると特に開示している。

#### 【0010】

Horrobin、米国特許第5,380,757号は、外陰ジストロフィーおよび/または陰乾燥の処置法を開示し、この医薬は、所望により、n-6またはn-3シリーズの他の必須脂肪酸と共に、 $\gamma$ -リノレン酸(GIA)および/またはジホモ $\gamma$ -リノレン酸(DGIA)を含む。Horrobinは、食事中的リノール酸の欠乏は、皮膚の萎縮および角質増殖を生じ得ると開示している。

#### 【0011】

Miyamotoら、米国特許第5,461,170号は、分枝飽和脂肪酸および／またはミリスチン酸残基を有するグリセリド調製物を、その液体油および／または固体化粧品で使用するために開示している。特に、Miyamotoらは、リパーゼの存在下で、ポリオールおよび分枝脂肪酸の部分エステルを、直鎖脂肪酸またはその低級アルコールエステルと反応することにより製造される、混合酸基を有する、ポリオール脂肪酸エステルを開示している。得られたグリセリド混合物は、分枝飽和脂肪酸基および直鎖の脂肪酸基を有する、大量のジグリセリドを含む。参考文献は、特に、リノール酸またはリノレン酸および／または閉経を開示していない。

#### 【0012】

Sultenfuss、米国特許第5,514,382号は、ビタミンA、 $\beta$ -カロテン、ナイアシン、リボフラビン、パントテン酸、ピリドキシン、シアノコバラミン、ビオチン、パラアミノ安息香酸、イノシトール、コリン、カルシウム、クロム、銅、ヨウ素、鉄、マグネシウム、マンガン、モリブデン、セレン、亜鉛、およびバイオフィラボノイドを含む、女性用の毎日のビタミンおよびミネラル補充物を開示している。40才以上の女性では、鉄を所望により含める。

#### 【0013】

Shylankevich、米国特許第5,569,459号は、月経前症候群、閉経期障害の軽減、および、エストロゲン産生刺激に使用できる、種々のビタミン、ミネラル、および生薬抽出物を含む、組成物を開示している。特に、本発明は、イソフラボン群の天然大豆植物エストロゲンを含む、前記医薬組成物および食事補充物に関する。

#### 【0014】

女性用のビタミンは、40才以上の女性用のカルシウム／ビタミン／ミネラル補充物を開示している。特に、「40才以上」の調合は、「より良好な利用および吸収を確実にする」日中および／または夜の調合に該当する、成分を含む、組成物を開示している。一般用医薬品の米国医薬品便覧（第9版、1988）718。

#### 【0015】

しかし、以前に開示された処方は、種々の理由から不十分である。特に、以前に開示されたどの処方も、閉経前および閉経期の女性の必要性を満たすように特別にテーラーメイドされた量の必須脂肪酸またはカルシウムなどの重要な成分を含んでいない。さらに、以前に開示された処方、種々の成分の互いの比率の重要性を開示していない。それ故、閉経期の女性の必要性を満たすように特別にテーラーメイドされた処方が必要である。さらに、閉経前および閉経期の女性の必要性を満たすように特別に適合した薬物送達処方計画が必要である。

#### 【0016】

##### (発明の要約)

本発明の対象の組成物は、閉経の直前、最中および後の女性に特別にテーラーメイドされた、処方および薬物送達処方計画を提供することにより、現在入手可能な栄養補充物の欠乏を克服する。本発明の組成物は、所望により種々のビタミンおよびミネラルと組合せた、重量な比および量で、脂肪酸などの種々の成分の新規組合せを含む。

#### 【0017】

本発明の対象の1つの実施形態は、単一または複数の投与単位で、閉経期の女性に投与する組成物であって、

これは、約10mgから約1,000mgの量の、リノール酸化合物、リノレン酸化合物、ドコサヘキサエン酸化合物、 $\omega$ -3脂肪酸化合物、 $\omega$ -2脂肪酸化合物、その誘導体および組合せからなる群から選択される必須脂肪酸化合物；

約40.0mgから約2500mgの量のカルシウム化合物またはその誘導体；

約0.4mgから約5.0mgの量の葉酸化合物またはその誘導体を含み；

ここで、必須脂肪酸化合物と、カルシウム化合物またはその誘導体の重量比は、約1:0.4から250である。

#### 【0018】

本発明の対象の別の実施形態は、閉経期の女性に投与するための組成物であって、

これは、約10mgから約1,000mgの量のリノール酸化合物、その誘導体およびその組合せからなる群から選択された第一脂肪酸化合物；

約10mgから約1,000mgの量のリノレン酸化合物、その誘導体およびその組合せからなる群から選択された第二脂肪酸化合物；

約10mgから約1,000mgの量のドコサヘキサエン酸化合物、 $\omega$ -3脂肪酸、 $\omega$ -2脂肪酸、その誘導体およびその組合せからなる群から選択された第三脂肪酸化合物；

約400mgから約2500mgの量のカルシウム化合物またはその誘導体；

約0.4mgから約5.0mgの量の葉酸化合物またはその誘導体を含み、

ここで、前記第一と第二脂肪酸化合物の量の合計と、前記第三脂肪酸化合物の量の重量比は、約1:0.5から1.5であり；そして

前記第一、第二および第三脂肪酸化合物の量の合計と、前記カルシウム化合物またはその誘導体の量の重量比は、約1:0.4から5.0である。

#### 【0019】

本発明の対象のさらなる実施形態は、閉経期の女性に投与するための組成物であって、

約10mgから約1,000mgの量のリノール酸化合物、その誘導体およびその組合せからなる群から選択される第一脂肪酸化合物；

約10mgから約1,000mgの量のリノレン酸化合物、その誘導体およびその組合せからなる群から選択される第二脂肪酸化合物；

約10mgから約1,000mgの量のドコサヘキサエン酸化合物、 $\omega$ -3脂肪酸、 $\omega$ -2脂肪酸、その誘導体およびその組合せからなる群から選択される第三脂肪酸化合物；

約400mgから約2500mgの量のカルシウム化合物またはその誘導体；

約0.4mgから約5.0mgの量の葉酸化合物またはその誘導体；

約25mgから約500mgの量のビタミンC化合物またはその誘導体；

約10mgから約500mgの量のビタミンE化合物またはその誘導体を含み、

ここで、前記第一および第二脂肪酸化合物の量の合計と、前記第三脂肪酸化合物の量の重量比は、約1:0.5から1.5であり；そして

前記第一、第二および第三脂肪酸化合物の量の合計と、前記カルシウム化合物

またはその誘導体の量の重量比は、約1：0.4から50である。

【0020】

本発明の対象のまたさらなる実施形態は、閉経期の女性に投与するための組成物であって、

約10mgから約1,000mgの量のリノール酸化合物、その誘導体およびその組合せからなる群から選択される第一脂肪酸化合物；

約10mgから約1,000mgの量のリノレン酸化合物、その誘導体およびその組合せからなる群から選択される第二脂肪酸化合物；

約10mgから約1,000mgの量のドコサヘキサンエン酸化合物、 $\omega$ -3脂肪酸、 $\omega$ -2脂肪酸、その誘導体およびその組合せからなる群から選択される第三脂肪酸化合物；

約400mgから約2500mgの量のカルシウム化合物またはその誘導体；

約0.4mgから約5.0mgの量の葉酸化合物またはその誘導体；

約25mgから約500mgの量のビタミンC化合物またはその誘導体；

約10mgから約500mgの量のビタミンE化合物またはその誘導体；

約2,500IUから約6,500IUの量のビタミンA化合物またはその誘導体を含み、

ここで、前記第一および第二脂肪酸化合物の量の合計と、前記第三脂肪酸化合物の量の重量比は、約1：0.5から1.5であり；そして

前記第一、第二および第三脂肪酸化合物の量の合計と、前記カルシウム化合物またはその誘導体の量の重量比は、約1：0.4から50である。

【0021】

本発明の対象の別の実施形態は、閉経期の女性に投与するための組成物であって、

約10mgから約1,000mgの量のリノール酸化合物、その誘導体およびその組合せからなる群から選択される第一脂肪酸化合物；

約10mgから約1,000mgの量のリノレン酸化合物、その誘導体およびその組合せからなる群から選択される第二脂肪酸化合物；

約10mgから約1,000mgの量のドコサヘキサンエン酸化合物、 $\omega$ -3脂

肪酸、 $\omega$ -2脂肪酸、その誘導体およびその組合せからなる群から選択される第三脂肪酸化合物；

約400 mgから約2500 mgの量のカルシウム化合物またはその誘導体；

約0.4 mgから約5.0 mgの量の葉酸化合物またはその誘導体；

約25 mgから約500 mgの量のビタミンC化合物またはそのエステル誘導体；

約10 mgから約500 mgの量のビタミンE化合物またはその誘導体；

約10 mgから約50 mgの量のビタミンB6化合物またはその誘導体；

約25 mcgから約75 mcgの量のビタミンB12化合物またはその誘導体；

；

約200 IUから約625 IUの量のビタミンD化合物またはその誘導体を含み、

前記の第一および第二脂肪酸化合物の量の合計と、前記第三脂肪酸化合物の量の重量比は、約1:0.5から1.5であり；そして

前記の第一、第二および第三脂肪酸化合物の量の合計と、前記カルシウム化合物またはその誘導体の量の重量比は、約1:0.4から50である。

#### 【0022】

本発明のさらに別の実施形態は、閉経期の女性に投与するための組成物であって、

閉経期の症状を治療するための生物活性物質；

約400 mgから約2500 mgの量のカルシウム化合物またはその誘導体；

約0.4 mgから約5.0 mgの量の葉酸化合物またはその誘導体を含む。

#### 【0023】

本発明のさらなる実施形態は薬物送達療法であって、

所定の期間で閉経期の女性に投与する、第一の生物活性物質を含む、第一投与形；

前記の第一投与形と同時に閉経期の女性に投与する、第二の生物活性物質を含む第二投与形を含み、

ここで、前記の第一生物活性物質および前記の第二生物活性物質は非適合性の



物質である。

【0024】

本発明の対象の追加の実施形態は、閉経期の女性に栄養補助を提供する方法であって、

女性に必須脂肪酸化合物を、閉経期の開始の始まる期間中に投与し、前記の必須脂肪酸化合物は、リノール酸化合物、リノレン酸化合物、ドコサヘキサエン酸化合物、 $\omega$ -3脂肪酸化合物、 $\omega$ -2脂肪酸化合物、その誘導体およびその組合せからなる群から選択され；

約400mgから約2500mgのカルシウム化合物またはその誘導体を女性に、閉経期の開始の始まる期間中に投与し；

約0.4mgから約5.0mgの葉酸化合物またはその誘導体を女性に、閉経期の開始の始まる期間中に投与することを含み、そして、

必須脂肪酸化合物と、カルシウム化合物またはその誘導体の重量比は、約1：0.4から250である。

【0025】

本発明の対象の別の実施形態は、閉経期の女性に栄養補助を提供する方法であって、

女性に第一脂肪酸化合物を、閉経期の開始の始まる期間中に投与し、前記の第一脂肪酸化合物は、リノール酸化合物、その誘導体およびその組合せからなる群から選択され；

前記女性に第二脂肪酸化合物を、閉経期の開始の始まる期間中に投与し、前記の第二脂肪酸化合物は、リノレン酸化合物、その誘導体およびその組合せからなる群から選択され；

前記女性に第三脂肪酸化合物を、閉経期の開始の始まる期間中に投与し、前記の第三脂肪酸化合物は、ドコサヘキサエン酸化合物、 $\omega$ -3脂肪酸、 $\omega$ -2脂肪酸、その誘導体およびその組合せからなる群から選択され、前記の第三の脂肪酸化合物は、女性に、前記の第一および第二脂肪酸化合物と共に提供され；

約400mgから2500mgのカルシウム化合物またはその誘導体を前記女性に投与することを含み、

ここでの前記の第一および第二脂肪酸化合物の量の合計と、前記の第三脂肪酸化合物の量の重量比は、約1:0.5から1.5であり；そして

ここでの前記の第一、第二および第三脂肪酸化合物の合計と、前記カルシウム化合物またはその誘導体の量の重量比は、約1:0.4から50である。

#### 【0026】

本発明のさらに別の実施形態は、閉経に関連した症状を軽減しつつ、閉経期の女性に栄養補助を提供する方法であって、

女性に第一脂肪酸化合物を、閉経期の開始の始まる期間中に投与し、前記の第一脂肪酸化合物は、リノール酸化合物、その誘導体およびその組合せからなる群から選択され；

前記女性に第二脂肪酸化合物を、閉経期の開始の始まる期間中に投与し、前記の第二脂肪酸化合物は、リノレン酸化合物、その誘導体およびその組合せからなる群から選択され；

前記女性に第三脂肪酸化合物を、閉経期の開始の始まる期間中に投与し、前記の第三脂肪酸化合物は、ドコサヘキサエン酸化合物、 $\omega$ -3脂肪酸、 $\omega$ -2脂肪酸、その誘導体およびその組合せからなる群から選択され、前記の第三の脂肪酸化合物は、女性に、前記の第一および第二脂肪酸化合物と共に提供され；

約400mgから2500mgのカルシウム化合物またはその誘導体を前記女性に投与し；

非栄養活性物質を前記女性に投与することを含み、

ここでの前記の第一および第二脂肪酸化合物の量の合計と、前記の第三脂肪酸化合物の量の重量比は、約1:0.5から1.5であり；そして

ここでの前記の第一、第二および第三脂肪酸化合物の量の合計と、前記カルシウム化合物またはその誘導体の量の重量比は、約1:0.4から50である。

#### 【0027】

さらなる実施形態は、閉経の開始を遅延する方法であって、必須脂肪酸を閉経前の女性に投与することを含み、ここでの前記脂肪酸は、リノール酸化合物、リノレン酸化合物、ドコサヘキサエン酸化合物、 $\omega$ -3脂肪酸化合物、 $\omega$ -2脂肪酸化合物、その誘導体およびその組合せからなる群から選択され；前記必須脂肪

酸は、閉経の開始を遅延するに十分な量で投与する。

【0028】

またさらなる実施形態は、閉経に関連した症状を軽減しつつ、閉経期の女性に栄養補助を提供する方法であって、

女性に脂肪酸化合物を、閉経期開始の始まる期間中に投与し、前記の脂肪酸化合物は、リノール酸化合物、リノレン酸化合物、ドコサヘキサエン酸化合物、 $\omega$ -3脂肪酸、 $\omega$ -2脂肪酸、その誘導体およびその組合せからなる群から選択され；

約400mgから2500mgのカルシウム化合物またはその誘導体を前記女性に投与し；そして

非栄養活性物質を前記女性に投与することを含む。

【0029】

別の実施形態は、早期閉経の可能性を低下する方法であって、必須脂肪酸を閉経前の女性に投与することを含み、前記脂肪酸は、リノール酸化合物、リノレン酸化合物、ドコサヘキサエン酸化合物、 $\omega$ -3脂肪酸化合物、 $\omega$ -2脂肪酸化合物、その誘導体およびその組合せからなる群から選択され；前記の必須脂肪酸は、早期閉経の危険性を低下するに十分な量で投与する。

【0030】

追加の実施形態は、栄養補助を閉経前の女性または閉経期の女性に提供する方法であって、閉経前の女性または閉経期の女性に、閉経の症状を治療するための生物活性物質を投与し；閉経前の女性または閉経期の女性に、約400mgから約2500mgの量のカルシウム化合物またはその誘導体を投与し；そして、閉経前の女性または閉経期の女性に、約0.4mgから約5.0mgの量の葉酸化合物またはその誘導体を投与することを含む。

【0031】

(発明の詳細な説明)

本明細書に使用したような「閉経期の女性」は、卵巣機能不全を経験した全ての女性を意味する。卵巣機能不全は、低いエストロゲンレベル（エストラジオール）または上昇した性腺刺激ホルモンレベル（卵胞刺激ホルモン）について血液

検査により測定できる。閉経が生じると、それは女性の一生において続く。「閉経」なる語は、閉経後または閉経後の期間も包含する。「閉経」なる語は、自然閉経または人工的閉経も包含する。

【0032】

「閉経前の女性」は、閉経開始の5年前に始まる期間中の全ての女性を意味する。

【0033】

「栄養保存」は、閉経期の女性の使用できる、ビタミン、ミネラルおよび他の栄養分のレベルを意味する。

【0034】

「栄養状態」は、任意の栄養欠乏の存在または非存在、または別の言葉で言えば、生理的栄養要求が、欠乏が回避されるように満足されている程度を意味する。

【0035】

「神経的発達を最適化」は、薬物、手術等のあらゆる非天然物質または手順を使用することなく、天然プロセスを介して可能である、最高度の神経学的発達の獲得を意味する。

【0036】

「生物活性物質」は、薬物、活性治療物質、代謝物、医薬、ビタミン、またはミネラルを含む任意の物質または物質群で、疾病または病気の治療、予防、診断、治療または緩和に使用する任意の物質、解剖学的構造または生理的機能に影響を及ぼす任意の物質、または動物に対する外的影響の衝撃を改変する任意の物質、またはその代謝物を意味し、本明細書に使用したような、「活性物質」、「治療物質」、「作用物」、「活性作用物」、「薬物」、「薬剤」、「医薬」、「医薬品」および他のこのような維持した用語を包含する。

【0037】

「非栄養活性物質」は、薬物、活性治療物質、代謝物、または医薬を含む任意の物質または物質群、または、疾病または病気の処置、予防、診断、治療または緩和に使用する任意の他の物質、解剖学的構造または生理的機能に影響を及ぼす

任意の物質、または、動物に対する外的影響の衝撃を改変する任意の物質、またはその代謝物を意味し、それは、本明細書に使用したような、ビタミン、ミネラルまたは任意の他の栄養化合物または組成物ではない。

【0038】

「特定の生理的必要性」は、他のクラスとは識別されるような、閉経期の女性、閉経前の女性、閉経後の女性等などのあるクラスの人による、特定の栄養分の特定のレベルの独特な要求を意味する。

【0039】

「生物学的に許容される」は、ヒトが摂取するのに安全であることを意味する。

【0040】

「保存非適合性物質」は、物質が負に相互作用するために、1投与単位と一緒に製剤化できないか、または直接接触して一緒に保存できない物質、並びに、物質の投与量の合計が嚥下には大きすぎる1投与単位を生じるので、1投与単位と一緒に製剤化できない物質も意味する。この用語はまた、直接接触して保存し得る物質も意味するが、物質の1つは、好ましくは、他の物質に好ましくないかまたは非適合性である1投与形に製剤化する。保存非適合性はまた、少なくとも1つの物質が処方箋医薬物質であり、少なくとも1つの物質が一般用医薬物質である、2つ以上の物質を意味する。

【0041】

「保存非適合性」は、上記に定義したような、保存非適合性物質間に存在する、状態を意味する。

【0042】

本発明の対象の組成物は、数個の特異的で新規で意外な利点を提供する。第一に、製剤によって、閉経期の女性に、閉経期間中に適切なエネルギーが確実に提供される。第二に、処方によって、閉経期の女性は、両方の彼女の将来の使用のための適切な脂肪酸保存を維持することができる。第三に、脂肪酸によって、閉経期の女性の神経学的維持が最適化される。第四に、閉経期直前に投与すると、本発明の組成物は、女性の生体に負荷される生理的要求およびストレスの増加に

対して準備する。さらに、本発明の組成物は、閉経期前後として知られる閉経の初期の段階中の女性に、栄養補助を提供する。最後に、本発明の組成物は、閉経に関連した疾患および前記疾患から生じる症状の危険性を最小限にするのに役立つ。

#### 【0043】

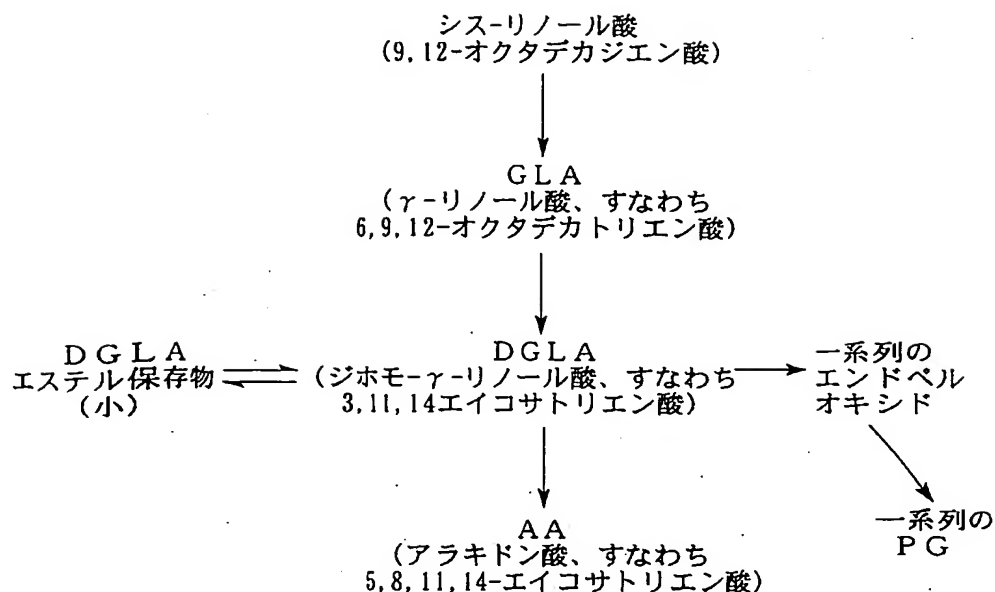
本発明の対象は、一部、互いに特定の量および比率である特定の脂肪酸を有する組成物を、女性に、閉経直前、最中および後に投与すると、女性は、最適な栄養補助が得られるだろうという発見に基づく。特に、閉経期の女性の食事を、下記した処方を用いて、閉経の症状が実際に起こる時、または好ましくは閉経が一般に予期される時の直前に開始してある期間、補充することにより、女性は、確実に、現在および将来に使用する適切な必須脂肪酸を有するだろう。脂肪酸補充物は、閉経期の女性に追加の健康利点を付与するための、ビタミンおよびミネラルをさらに含み得る。ヒトに利点を与えることに加えて、本発明はまた、非ヒト哺乳動物にも利点を与え得る。本発明の組成物は、動物の飼料、丸薬形、または他の適切な投与形で、前記哺乳動物に投与できる。

#### 【0044】

理論により限定されることなく、本発明の組成物は、1つ以上の天然の生物学的経路において刺激または重要な役割を果たす。例えば、アラキドン酸カスケードは、閉経期の女性の健康の支持および維持に重要な役割を果たし得る。特に、アラキドン酸カスケードでは、リノール酸は、最初に、 $\gamma$ -リノレン酸に変換され、次いでジホモ $\gamma$ -リノレン酸およびアラキドン酸などのさらなる代謝物に変換され、これは、以下に概略を示したように、それぞれ一および二系列のプロスタグランジンの前駆体である。

#### 【0045】

【化1】



本発明の組成物は、必須脂肪酸化合物を含み得る。脂肪酸化合物は、リノール酸化合物、その誘導体、または、リノール酸および／またはリノレン酸誘導体の任意の組合せであり得る。脂肪酸化合物は、リノレン酸化合物、その誘導体および／またはリノレン酸および／またはリノール酸誘導体の組合せであり得る。脂肪酸化合物は、ドコサヘキサエン酸化合物、 $\omega$ -3脂肪酸化合物、 $\omega$ -2脂肪酸化合物、その誘導体またはその組合せであり得る。脂肪酸はさらに、上記に考察した脂肪酸の任意の組合せであり得る。

#### 【0046】

好ましくは、脂肪酸化合物は、約10mgから1,000mgの範囲の量で組成物中に存在する。より好ましくは、脂肪酸化合物は、他の脂肪酸化合物とは独立的に、約15mgから200mgの範囲の量で組成物中に存在する。さらにより好ましくは、脂肪酸化合物は、他の脂肪酸化合物とは独立的に、約20mgから約100mgの範囲の量で組成物中に存在する。最も好ましくは、脂肪酸化合物は、他の脂肪酸化合物とは独立的に、約25mgから50mgの範囲の量で組成物中に存在する。

#### 【0047】

3つの脂肪酸化合物が、互いに重要な比率で、本発明の組成物中に存在し得る

。好ましくは、前記の第一および第二脂肪酸化合物の量の合計と、前記の第三脂肪酸化合物の量の重量比は、約1:0.5から1.5である。より好ましくは、前記の第一および第二脂肪酸化合物の量の合計と、前記の第三脂肪酸化合物の量の重量比は約1:0.7から1.3である。さらにより好ましくは前記の第一および第二脂肪酸化合物の量の合計と、前記の第三脂肪酸化合物の量の重量比は、約1:0.9から1.2である。最も好ましくは、前記の第一および第二脂肪酸化合物の量の合計と、前記の第三脂肪酸化合物の量の重量比は、約1:0.9から1.1である。

#### 【0048】

本発明の組成物は、必須脂肪酸と反応して、生化学的に活性な化合物を形成する、任意の化合物を取込み得る。好ましくは、化合物は、例えば、スフィンゴミエリン、ミエリン、その誘導体およびその組合せを含むがこれに限定されない、栄養的必要性を満たす化合物である。

#### 【0049】

本発明に使用する脂肪酸化合物誘導体の特定のクラスは、リノール酸のリン脂質エステル、リノール酸のエーテル、リノール酸のステロール誘導体、リノレン酸のリン脂質エステル、リノレン酸のエーテル、リノレン酸のステロール誘導体およびその組合せを含むがこれに限定されない。

#### 【0050】

本発明に使用する非制限的な例示的脂肪酸化合物は、リノール酸のホスファチダルコリンエステル、リノール酸のホスファチダルエーテル、リノール酸のシポールステロールエステル、リノレン酸のホスファチダルコリンエステル、リノレン酸のホスファチダルエーテル、リノレン酸のシポールステロールエステル、およびその組合せを含むがこれに限定されない。

#### 【0051】

本発明の組成物は、カルシウム化合物、その誘導体、またはカルシウム化合物とその誘導体の任意の組合せを含む。好ましくは、カルシウムは、約400mgから約2,500mgの範囲の量で組成物中に存在する。より好ましくは、カルシウムは、約600mgから約1,800mgの範囲の量で組成物中に存在する。



。さらにより好ましくは、カルシウムは、約800mgから約1600mgの範囲の量で組成物中に存在する。最も好ましくは、カルシウムは、約1,000mgから約1400mgの範囲の量で組成物中に存在する。

#### 【0052】

本発明における、全脂肪酸と全カルシウム含量の比率は、重要な特徴である。

#### 【0053】

3つの脂肪酸化合物が存在する場合、好ましくは、第一、第二および第三脂肪酸化合物の量の合計と、前記カルシウム化合物またはその誘導体の量の重量比は、約1:0.4から50である。より好ましくは、第一、第二および第三脂肪酸化合物の量の合計と、前記カルシウム化合物またはその誘導体の量の重量比は、約1:4から20である。さらにより好ましくは、第一、第二および第三脂肪酸化合物の量の合計と、前記カルシウム化合物またはその誘導体の量の重量比は、約1:7から15である。最も好ましくは、第一、第二および第三脂肪酸化合物の量の合計と、前記カルシウム化合物またはその誘導体の量の重量比は、約1:10から14である。

#### 【0054】

本発明の対象の脂肪酸は、それ自体で、または本明細書に後に詳述したように、生物学的に許容されまた生理的に均等な誘導体として使用し得る。請求項における言及を含む、任意の脂肪酸に対する言及は、前記誘導体の形である場合には、酸に対する言及も含むと捉える。均等物は、生体の生合成経路への移行により実証され、これは、酸それ自体またはその天然グリセリドエステルの効果に対応する効果により証明される。従って、有用な誘導体の間接的な同定は、生体での脂肪酸それ自体の価値ある効果を有することによるが、例えば、γ-リノレン酸からジホモγ-リノレン酸および次いでアラキドン酸への変換は、直接的に、本発明の対象が関する当分野の普通程度の技術力を有する者には公知の標準的な技術により、血液、体脂肪、または他の組織での濃度のガスクロマトグラフィー解析により示すことができる。

#### 【0055】

本発明の対象に使用したような、リノール酸の誘導体は、リノール酸の塩、リ

ノール酸のアルカリ塩、リノール酸のエステルおよびその組合せを含むがこれに限定されない。本発明の対象に使用したような、リノレン酸の誘導体は、リノレン酸の塩、リノレン酸のアルカリ塩、リノレン酸のエステル、およびその組合せを含むがこれに限定されない。本明細書の塩およびアルカリ塩は、医薬使用に許容される、通常使用される有機または無機塩を意味する。非制限的な例示的リノレン酸は、γ-リノール酸およびジホモγ-リノレン酸を含む。

#### 【0056】

本発明の対象の脂肪酸は、天然または合成油、脂肪、ワックスまたはその組合せを含むがこれに限定されない、任意の起源であり得る。さらに、本明細書の脂肪酸は、非硬化油、部分硬化油、完全硬化油またはその組合せから得られ得るが、これに限定されない。非制限的な例示的な脂肪酸の起源は、種油、魚油または海産物油、アブラナ油、植物油、ベニバナ油、ヒマワリ油、キンレンカ種油、からし種油、オリーブ油、ゴマ油、大豆油、コーン油、落花生油、綿実油、ぬか油、パパス実油、パーム油、エルカ酸の低い菜種油、パーム核油、ルピナス油、ココナッツ油、アマニ油、オオマツヨイグサ油、ホホバ、獣脂、牛脂、バター、ニワトリ脂、ラード、酪農乳脂肪、シアバターまたはその組合せを含む。具体的な非制限的な例示的な魚油または海産物油源は、貝油、マグロ油、サバ油、サケ油、メンハーデン、アンチョビー、ニシン、マス、イワシ、またはその組合せを含む。好ましくは、脂肪酸源は、魚油または海産物油、大豆油またはアマニ油である。

#### 【0057】

カルシウム化合物は、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、酸化カルシウム、水酸化カルシウム、カルシウムアパタイト、クエン酸-リンゴ酸カルシウム、骨ミール、牡蠣殻、グルコン酸カルシウム、乳酸カルシウム、リン酸カルシウム、レブリン酸カルシウム等の、公知の任意のカルシウム補充物を含むがこれに限定されない。本明細書に使用したような、カルシウム化合物の誘導体は、カルシウムの塩、カルシウムのアルカリ塩、カルシウムのエステル、およびその組合せを含むがこれに限定されない。本明細書の塩およびアルカリ塩は、医薬使用に許容される、通常使用される有機または無機塩を意味する。本発明の組成物のカルシウ

ムは、限定されることなく、任意の起源であり得る。

【0058】

葉酸も、本発明の対象の組成物に取込む。好ましくは、葉酸は、約0.4mgから約5.0mgの範囲の量で存在する。より好ましくは、葉酸は、約0.6mgから約1.3mgの範囲の量で存在する。さらにより好ましくは、葉酸は、約0.8mgから約1.2mgの範囲の量で存在する。最も好ましくは、葉酸は、約0.9mgから約1.1mgの範囲の量で存在する。

【0059】

本発明の組成物は、所望により、追加のビタミンおよび生物学的に許容されるミネラルを含み得る。本発明の組成物に包含するための、非制限的な例示的なビタミンおよび生物学的に許容されるミネラルおよびその誘導体は、ビタミンA、Bビタミン群、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK、鉄、カルシウム、マグネシウム、カリウム、銅、クロム、亜鉛、モリブデン、ヨウ素、ホウ素、セレン、マンガン、バイオフィラノイド、その誘導体またはその組合せを含む。これらのビタミンおよびミネラルは、限定されることなく、任意の起源または起源の組合せから得られ得る。非制限的な例示的なBビタミン群は、チアミン、ナイアシンアミド、ピリドキシン、リボフラビン、シアノコバラミン、ビオチン、パントテン酸、またはその組合せを含むがこれに限定されない。繊維、炭水化物、脂肪、タンパク質、アミノ酸、その誘導体およびその組合せを含むがこれに限定されない、他の栄養的に活性な化合物も存在し得る。

【0060】

ビタミンCが本発明の対象の組成物に存在する場合、好ましくは、約10mgから約600mgの範囲の量で存在する。より好ましくは、ビタミンCは、約25mgから約500mgの範囲の量で存在する。さらにより好ましくは、ビタミンCは、約25mgから約50mgの範囲の量で即時放出形で存在する。最も好ましくは、ビタミンCは、約250mgから約500mgの範囲の量で制御放出形で存在する。

【0061】

ビタミンEが本発明の対象の組成物に存在する場合、好ましくは、約5mgか

ら約500mgの範囲の量で存在する。より好ましくは、ビタミンEは、約10mgから約400mgの範囲の量で存在する。さらにより好ましくは、ビタミンEは、約250mgから約400mgの範囲の量で制御放出形で存在する。最も好ましくは、ビタミンEは、約10mgから約50mgの範囲の量で即時放出形で存在する。

#### 【0062】

ビタミンB6も、本発明の対象の組成物に存在し得る。ビタミンB6は、好ましくは、約5mgから約200mgの範囲の量で存在する。より好ましくは、ビタミンB6は、約10mgから約50mgの範囲の量で存在する。さらにより好ましくは、ビタミンB6は、約15mgから約40mgの範囲の量で存在する。最も好ましくは、ビタミンB6は、20mgから約30mgの範囲の量で制御放出形で存在する。

#### 【0063】

ビタミンB12も、本発明の組成物に取込み得る。好ましくは、ビタミンB12は、約25mcgから75mcgの範囲の量で存在する。より好ましくは、ビタミンB12は、約35mcgから約65mcgの範囲の量で存在する。さらにより好ましくは、ビタミンB12は、約40mcgから約60mcgの範囲の量で存在する。最も好ましくは、ビタミンB12は、約45mcgから約55mcgの範囲の量で存在する。

#### 【0064】

ビタミンDも本発明の組成物に取込み得る。好ましくは、ビタミンDは、約200IUから約625IUの範囲の量で存在する。より好ましくは、ビタミンDは、約300IUから約500IUの範囲の量で存在する。さらにより好ましくは、ビタミンDは、約350IUから約450IUの範囲の量で存在する。最も好ましくは、ビタミンDは、約375IUから約425IUの範囲の量で存在する。

#### 【0065】

ビタミンAも本発明の組成物に取込み得る。好ましくは、ビタミンAは、約2,500IUから約6,500IUの範囲の量で組成物中に存在する。より好ま

しくは、ビタミンAは、約4,000IUから約6,000IUの範囲の量で組成物中に存在する。さらにより好ましくは、ビタミンAは、約4,500IUから約5,500IUの範囲の量で組成物中に存在する。最も好ましくは、ビタミンAは、約4,750IUから約5,250IUの範囲の量で組成物中に存在する。

#### 【0066】

マグネシウムは、存在する場合には、好ましくは、約25mgから約400mgの範囲の量で本発明の対象の組成物中に存在する。より好ましくは、マグネシウムは、約25mgから約100mgの範囲の量で即時放出形で本発明の対象の組成物中に存在する。さらにより好ましくは、マグネシウムは、約100mgから約400mgの範囲の量で制御放出形の本発明の対象の組成物中に存在する。本発明の対象に取込み得る許容されるマグネシウム化合物は、ステアリン酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムおよび硫酸マグネシウムを含むがこれに限定されない。

#### 【0067】

本発明の対象の組成物はまた、ホルモン、ステロイド、繊維、エストロゲン、黄体ホルモン、鎮静催眠剤、バルビツール酸類、ベンゾジアゼピン類、抗うつ剤、精神安定剤、鎮静剤、骨粗鬆症剤、抗血小板剤、アミノビスホスホネート、生薬、生薬誘導体、植物誘導体、植物化学物質誘導体およびその組合せを含むがこれに限定されない、1つ以上の生物活性物質または治療物質を含み得る。

#### 【0068】

非栄養的活性物質がホルモンである場合、ホルモンは、約0.15mgから約11.25mgの範囲の投与量で投与する。非栄養的活性物質が骨粗鬆症剤である場合、骨粗鬆症剤は、約2.5mgから約60mgの範囲の投与量で投与する。

#### 【0069】

非限定的な例示的治療物質は、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、クロニジン、酢酸ノルエチンドロン、エチニルエストラジオール、複合型エストロゲン、天然エストロゲン、合成エストロゲン、エストラジオール、プ

ロゲステロン、クロミフェン、クエン酸クロミフェン、ズクロミフェン、クエン酸ズクロミフェン、エンクロミフェン、クエン酸エンクロミフェン、アスピリン、カルシトニン、アレンドロネート、エチドロネート、パミドロネート、クロドロネート、チルドロネート、レジドロネート、イバドロネートおよびその組合せを含むがこれに限定されない。

### 【0070】

非限定的な例示的生薬および生薬誘導体は、キンミズヒキ、アルファルファ、アロエ、アマランス、アンゲリカ、アニス、メギ、バジル、シロヤマモモ、ハチ花粉、樺、イブキトラノオ、ブラックベリー、ブラックコホッシュ、ブラックウォールナット、オオアザミ、ブルーコホッシュ、ブルークマツヅラ、ヒヨドリバナ、ルリヂサ、ブフ（ミカン科アガソスマ属の木）、クロウメモドキ、シロネ、ゴボウ、トウガラシ、トウガラシの実、キャラウエー、カスカラサグラダ、イヌハッカ、セロリ、センタウリー（シマセンブリの一種）、カモミール、チャバラル、ハコベ、チコリー、チンチョナ、チョウジノキ、フキタンポポ、コンフリー、トウモロコシの毛、ジバムギ、クランプバーク、クガイソウ、シアニ、ヤグルマソウ、ダミアナ、タンポポ、デブルスクロー、ドンクァイ、エキナシア、オオグルマ、マオウ、ユーカリ、オオマツヨイグサ、コゴメグサ、フォルスユニコーン、ウイキョウ、コロハ、ゴマノハグサ、アマニ、ニンニク、ゲンチアナ、ショウガ、ニンジン、ヒドラスチス、ゴツコーラ、ガムウィード、サンザシ、ホップ、ニガハッカ、セイヨウワサビ、つくし、hoshouwu、アジサイ、ヒソップ、アイスランドゴケ、トチャカ、ホホバ、ビャクシン、コブ、レディズスリッパ、レモングラス、甘草、ロベリア、マンドレーク、マリーゴールド、マジョラム、マシュマロ、ヤドリギ、ビロードモウズイカ、カラシナ、ミリス、ネットル、オートストロー、ヒイラギメギ、パパイヤ、パセリ、トケイソウ、モモ、ペニローヤル、ペパーミント、ツルニチソウ、オオバコ、ヤナギトウワタ、ヤマゴボウ、アメリカサンショウ、オオバコ、カッシア、セイヨウナツユキソウ、アカツメクサ、ヨーロッパイチゴ、レッドモンドクレイ、大黃、バラの実、ローズマリー、ヘンルーダ、ベニバナ、サフラン、セージ、セントジョンズワート（オトギリ草属の草本）、サルサ、サッサfras、ノコギリバルメット、エゾナミキ、

セネガ、センナ、ナズナ、アカニレ、スペアミント、カンショウ、スクオーバイ  
ン、スチリンギア、イチゴ、タヒボ、タイム、ウバウルシ、カノコソウ、スミレ  
、クレソン、カシの樹皮、ホワイtpayンの樹皮、ワイルドチェリー、ワイルド  
レタス、野生の山芋、柳、ウィンターグリーン、マンサク、カコウチョロギ、ヨ  
モギ、ノコギリソウ、イエロードック、サンタ草、ユッカおよびその組合せを含  
む。本明細書に使用したような生薬誘導体は、生薬抽出物、葉、花および根など  
のこれに限定されない植物および植物部分から得られた物質を意味する。好まし  
くは、生薬または生薬誘導体は、ブラックコホッシュ、甘草、フォルスユニコー  
ン、シベリアニンジン、サルサ、スクオーバイン、オオアザミおよびその組合せ  
である。

#### 【0071】

種々の添加物を、本発明の組成物に取込み得る。本発明の組成物の任意選択の  
添加物は、デンプン、糖、脂肪、抗酸化剤、アミノ酸、タンパク質、核酸、電解  
質、その誘導体またはその組合せを含むがこれに限定されない。

#### 【0072】

非限定的な例示的な本発明の対象のアミノ酸は、ヒスチジン、イソロイシン、  
ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファ  
ン、バリン、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイ  
ン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、その  
誘導体およびその組合せを含む。好ましくは、存在するアミノ酸は、ロイシン、  
イソロイシン、バリン、その誘導体またはその組合せである。

#### 【0073】

本発明の対象の組成物、方法および薬物送達処方計画は、保存非適合性の物質  
、特に、閉経前および閉経期の女性の必要性にテーラーメイドした保存非適合性  
の物質の同時投与を容易にし得る。保存非適合性物質は、物質が負の様式で相互  
作用するために、1つの投与単位と一緒に製剤化できないか、または、直接接触  
して一緒に保存できない、任意の物質、並びにまた、物質の投与量の合計が嚥下  
には大きすぎる1投与単位を生じるので、1投与単位と一緒に製剤化できない物  
質も意味する。保存非適合性物質はまた、直接接触して保存し得るが、しかし、

物質の1つは好ましくは、他の物質に好ましくないかまたは非適合性である、物質も含む。保存非適合性物質はまた、限定されることなく、任意の保存非適合性物質を含み得る。

#### 【0074】

例えば、保存非適合性物質は、疎水性化合物および親水性化合物、オレフィン化合物および非オレフィン化合物、pH感受性化合物および非pH感受性化合物、無水環境を必要とする物質、非無水環境を必要とする物質、酸性薬物および塩基性薬物、発泡錠および水分含量の高い薬物または投与形、ゼラチンカプセルおよびアルデヒド、4級アンモニウム化合物およびアニオン性物質または上記の任意の組合せであり得る。

#### 【0075】

保存非適合性物質はまた、物質の投与量の合計が嚥下には大きすぎる1投与単位を生じるので、1投与単位と一緒に製剤化できない物質も含む。本発明の対象の組成物、方法および薬物送達処方計画は、1つのパッケージに、全ての物質および投与量を一緒に維持しつつ、大きな投与量を、快適に嚥下するに十分小さな複数回の投与量に分離することによりこの問題に対処する。

#### 【0076】

非限定的な例示的保存非適合性物質は、アスコルビン酸および水酸化アルミニウム、アスコルビン酸および重炭酸ナトリウム、クエン酸および炭酸ナトリウム、葉酸および炭酸カルシウム、活性炭および硝酸アミル、ゼラチンカプセルおよびホルムアルデヒド、ゼラチンカプセルおよびグルタルアルデヒド、塩化コニシンおよび石鹼、塩化エチルピリジニウムおよびステアリン酸ナトリウム、 $\omega$ 脂肪酸およびその組合せを含むがこれに限定されない。

#### 【0077】

また、本発明の対象の栄養的組成物において、投与形について、当分野の普通程度の技術的理解力を有する者には公知の任意の放出形を合わせることが可能である。これらは、即時放出、延長放出、間欠的放出、変動放出、制御放出、時限放出、持続放出、遅延放出、長時間作用、およびその組合せを含むがこれに限定されない。即時放出、延長放出、間欠的放出、変動放出、制御放出、時限放出、



持続放出、遅延放出、長時間作用特徴およびその組合せを得る能力は、普通の熟練者に利用可能な公知の手順および技術を用いて実施する。放出特徴を得るための、これらの具体的な各技術または手順は、本発明の対象の発明の態様を構成せず、それは全部、当分野の普通程度の技術的理解力を有する者には公知である。本明細書に使用したような、「制御放出形」は、制御放出用に製剤化された少なくとも1つの成分を有する、任意の形を意味する。本明細書に使用したような「即時放出形」は、即時放出用に製剤化された全てのその成分を有する任意の形を意味する。

#### 【0078】

当分野の普通程度の技術的理解力を有する者には公知の任意の生物学的に許容される投与形が、本発明の対象と考えられる。前記投与形の例は、咀嚼錠、急速溶解錠、発泡錠、復元可能な粉末、エリキシル、液体、溶液、懸濁液、エマルション、錠剤、多層錠剤、二重層錠剤、カプセル、軟ゼラチンカプセル、硬ゼラチンカプセル、キャプレット、甘味錠剤、咀嚼甘味錠剤、ビーズ、粉末、顆粒、粒子、微粒子、分散性顆粒、カシェ（カプセル）、灌注液、坐剤、クリーム、局所剤、吸入剤、エアゾール吸入剤、パッチ、粒子性吸入剤、インプラント、貯蔵インプラント、経口摂取物、注射液、点滴液、ヘルスバー、糖菓、動物の飼料、シリアル、ヨーグルト、シリアルコーティング、食物、栄養食物、機能的食物およびその組合せを含むがこれに限定されない。上記の投与形の調製物は、当分野の普通程度の技術的理解力を有する者には公知である。

#### 【0079】

以下の手順は、本発明の対象の範囲内に該当する処方を調製する許容される方法を示すがこれに限定されない。例えば、動物の飼料は、当分野の普通程度の技術的理解力を有する者に公知の方法により製造し得る。動物の飼料は、処方を、結合成分と混合して、可塑塊を形成することにより調製し得る。次いで、塊を、高圧力下で押出して、管状（または「スパゲッティ様の」）構造を形成し、これをペレットサイズに切断し、乾燥する。

#### 【0080】

急速溶解錠は、例えば、処方を、経口投与後に通常30秒以内に生じる錠剤の

溶解または崩壊を促進する、糖およびセルロース誘導体などの物質と混合することにより調製し得るがこれに限定されない。

#### 【0081】

シリアルコーティングは、例えば、シリアル製剤を、ペレット、フレーク、または他の幾何学形状に形成した後に、正確なスプレーコーティング装置下を通過させて、活性成分と賦形剤の膜を、形成したエレメントの表面上に沈着することにより調製し得るがこれに限定されない。次いで、かくして処理した単位を乾燥して、シリアルコーティングを形成する。

#### 【0082】

例えば、ヘルスバーは、処方と賦形剤（例えば、結合剤、充填剤、香味剤、着色剤等）を可塑塊が粘稠となるまで混合することにより調製し得るがこれに限定されない。次いで、塊を延展または成型し、「キャンディーバー」形状を形成し、次いでこれを乾燥し、固形化し、最終生成物を形成する。

#### 【0083】

軟ゲルまたは軟ゼラチンカプセルを、例えば、処方を適切な媒体（植物油が一般に使用される）に分散し、粘度の高い混合物を形成することにより調製し得るが、これに限定されない。次いで、この混合物を、軟ゲル工業の専門家には既知の技術および機械を使用して、ゼラチンをベースとしたフィルムでカプセル化する。次いで、こうして形成した工業単位を乾燥し、一定重量とする。

#### 【0084】

咀嚼錠は、例えば、処方を、嚥下ではなく咀嚼するための比較的軟らかく香味のある錠剤投与形を形成するように設計された賦形剤と混合することにより調製し得るが、これに限定されない。慣用的な錠剤機械および手順（これは、直接的な圧縮および造粒、すなわち、または圧縮前のスラッグの両方である）を利用できる。医薬固体投与形製造に関与する人は、プロセスに熟知し、咀嚼可能な投与形として使用される機械は、医薬産業で非常に一般的な投与形である。

#### 【0085】

フィルムコーティング錠は、例えば、回転バンコーティング法または空気懸濁法などの技術を使用して錠剤をコーティングし、錠剤上に連続的フィルム層を沈

着することにより調製し得るがこれに限定されない。この手順は、しばしば、錠剤の美的外見を向上するために実施されるが、錠剤の嚥下を向上するために、または、不快な匂いまたは味を遮蔽するために、または、不体裁にコーティングされていない錠剤の通常の特性を向上するために実施し得る。

#### 【0086】

圧縮錠剤は、処方、崩壊品質に結合品質を加えるための賦形剤と混合することにより調製し得るがこれに限定されない。混合物は直接圧縮または造粒し、次いで、当産業の専門家には極めて公知の方法および機械を使用して圧縮する。次いで、得られた圧縮錠剤投与単位を、市場の必要性、すなわち単位投与量、ロール、バルク瓶、ブリストパック等に従ってパッケージングする。

#### 【0087】

本発明の対象は、経口、口内、舌下、直腸、非経口、局所、吸入、注射および経皮を含むがこれに限定されない、任意の経路による投与用に製剤化された栄養的組成物に関する。栄養的組成物の物理化学的特性、その処方、および投与経路は吸収に重要である。吸収は、投与部位から全身循環への栄養的組成物の移動のプロセスを意味する。大半の経口投与した栄養的組成物は、主に簡便性、経済性、安定性、および患者の許容性から、錠剤またはカプセル剤の形である。それらは、吸収が起こり得る前に、崩壊および溶解しなければならない。上記の投与経路または投与形のいずれかと共に本発明の対象を使用することは、普通程度の技術的理解力を有する者には利用可能な公知の手順および技術を使用して実施される。

#### 【0088】

本発明の対象は、多種多様の物質から調製し得る、生物学的に許容される担体の使用を考える。それに限定されずに、前記物質は、特定の医薬組成物を調製するための、希釈剤、結合剤、および粘着剤、潤滑剤、可塑剤、崩壊剤、着色剤、増量剤、香味剤、甘味剤および種々の物質、例えば緩衝剤および吸着剤を含む。

#### 【0089】

結合剤は、多種多様の物質、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、または他の適切なセルロース誘導体、ポビドン、アクリルおよ

びメタクリル酸コポリマー、医薬的グレーズ、ガム、乳清などのミルク誘導体、デンプン、および誘導体、並びに当分野の普通程度の技術的理解力を有する者には公知の他の慣用的な結合剤から選択し得る。例示的な非限定的な溶媒は、水、エタノール、イソプロピルアルコール、塩化メチレンまたはその混合物および組合せである。例示的な非限定的な増量物質は、糖、ラクトース、ゼラチン、デンプン、および二酸化ケイ素を含む。

#### 【0090】

溶解修飾系で使用する可塑剤は、好ましくは、有機溶媒に予め溶かし、溶液形で添加する。好ましい可塑剤は、フタル酸ジエチル、セバシン酸ジエチル、クエン酸トリエチル、クロトン酸、プロピレングリコール、フタル酸ブチル、セバシン酸ジブチル、ヒマシ油およびその混合物からなる群から選択し得るが、これに限定されない。明らかなように、可塑剤は、疎水性、並びに、親水性でもよい。水不溶性疎水性物質、例えばフタル酸ジエチル、セバシン酸ジエチルおよびヒマシ油を使用して、ビタミンB6およびビタミンCなどの水溶性ビタミンの放出を遅延する。これに対し、水不溶性ビタミンを使用する場合には、親水性可塑剤を使用し、これは、カプセル化フィルムの溶解、表面中のチャネルの作製を補助し、栄養的組成物の放出を補助する。

#### 【0091】

本発明の対象の組成物は、一部、すなわち分画した投与量で、24時間の期間中に1回以上、24時間の期間中に1投与量、24時間の期間中に2回の投与量、または24時間の期間中に2回以上の投与量で投与し得る。分画した、2または他の複数回の投与量は、同時に、または24時間の期間中の異なる時間に摂取し得る。投与量は、互いに関して、または、異なる投与時間での個々の成分に関して不均一な投与量であり得る。例えば、限定されることなく、朝の投与量のカルシウムの量は、夕方の投与量のカルシウムの量とは異なる。

#### 【0092】

本発明の組成物は、ヒトおよび他の哺乳動物により使用されるものである。投与量は、体重に従って調整し、従って、体重を基礎にして、本明細書で示し得る。例えば、処方が、55kgの個体に関して約10~1000mgの範囲を明記

した場合、その範囲を、35kgの個体では、約6.3~63mg（例えば、より低い範囲限界 =  $(35\text{ kg} / 55\text{ kg}) * 10\text{ mg} = 6.3\text{ mg}$ ）に調整するだろう。小数部分は、最も近い整数に四捨五入し得る。上記のように、従って、本発明の組成物は、そのサイズに関係なく、任意の哺乳動物を含む、任意の個体について適切であるように適合し得る。

#### 【0093】

本発明の組成物は、閉経期の女性の特定の生理的必要性を満たすように適応する。例えば、処方は、必須脂肪酸などのこれに限定されない栄養的または食事的補充物には一般にまたは適切に対処されない、閉経期の女性の特定の栄養的必要性に焦点をあてることができる。鉄およびカルシウムは、存在する場合には、過剰な投与量に伴い得る不快な副作用を最小限にしつつ、閉経期の女性に栄養的利点を最適化するような量で提供される。処方はさらに、より高い特異性のために、個々の女性の特定の必要性、遺伝的素因または同定された欠乏症、一般的にまたはケースバイケースにテーラーメードできる。さらに、組成物は、閉経に関連した容態を処置するために、または、閉経期の女性の神経学的維持を最大化するために、特異的に適応させ得る。組成物はまた、骨量の減少を阻害し、閉経期の女性の必須脂肪酸の欠乏症を予防するのに適応させ得る。さらに、本発明の組成物は、処方した療法の1成分として使用できる。

#### 【0094】

本発明の対象の組成物は、プリスターバックまたは他の前記の医薬パッケージに提供し得るがこれに限定されない。さらに、本発明の対象の組成物はさらに、組成物が閉経期の女性用の製品であると女性が同定できる説明書を含み得るか、または伴い得る。説明書はさらに、追加的に、前記組成物を使用するための、上記の特定した期間の指摘を含む。例えば、限定されないが、説明書は、組成物を投与するための1日の特定または一般的な時間を示した説明書であり得るか、または説明書は、組成物を投与するための曜日を示した日にちの説明書であり得る。

#### 【0095】

本発明の組成物は、閉経前および最中に使用し得る。組成物の使用は、閉経期

の開始時に開始し得る。本発明の対象の組成物は、好ましくは、閉経に関連した第一症状の出現する前に開始して期間中に投与し、女性の一生を通じて継続する。より好ましくは、組成物は、閉経直前または閉経の任意の症状の直前に始まる期間中に投与する。「閉経の直前」および「閉経の任意の症状の前」なる語は、本明細書で、閉経の開始で一般的に同定される年齢より約1ヶ月から5年前の前に、組成物の投与を開始することを含むものとする。

【0096】

好ましくは、組成物の投与の開始は、女性が35から50才である時である。より好ましくは、投与開始は、女性が40才になる1ヶ月前である。さらにより好ましくは、投与開始は、女性が40才になる1年前である。最も好ましくは、投与開始は、女性が40才になる5年前である。

【0097】

本発明の対象は、閉経期の女性に栄養的補助物を提供する方法を含む。該方法は、重要な期間中での、本発明の組成物の女性への投与を含む。重要な投与期間は、閉経の直前に開始して、女性の一生の閉経後期間を通じて継続する期間である。

【0098】

本発明の対象の方法は、閉経期の女性の脂肪酸欠乏症を予防または少なくとも最小限にし得る。本発明の方法はまた、閉経に関連した症状の予防または処置に使用し得る。さらに、本発明の方法は、閉経期の女性の一般的に経験する骨量の減少を阻害し得る。本発明の方法は、閉経の開始を遅延および／または早期閉経の可能性を低下し得る。

【0099】

本発明の方法は、単独で、または、治療法または処方計画（これに限定されない）と共に実施し得る。治療法または処方計画は、閉経に関連した症状の処置用であり得るか、または閉経には全く関連していない。例えば、限定されることなく、本発明の方法は、ホルモンまたはエストロゲン療法の一部として、または、食事操作と組合せて取込み得る。

【0100】

前記は、本発明の対象の原則のみを説明するものとする。さらに、多くの修飾および変更を当業者は容易に考えつくので、本発明の対象を、示し記載した正にその作成および操作に限定することは望まず、従って、本発明の対象の範囲内に該当する、全ての適切な修飾および均等物を使用し得る。

# 【0101】

以下の実施例は、本発明の対象の好ましい実施形態の説明であり、本発明の対象を限定するものとは捉えない。全ての比率は、特記しない限り、調製した最終送達系または処方重量比率であり、全ての合計は100重量%に等しい。

# 【0102】

(実施例)

## 【実施例1】

以下の処方を使用して、閉経前および閉経期の女性に投与するための組成物を調製する。

# 【0103】

【表1】

成分	投与量	単位
ビタミンA (βカロテン)	5,000	I.U.
ビタミンD	400	I.U.
ビタミンE	400	I.U.
ビタミンC	100	mg.
ビタミンB1	20	mg.
ビタミンB2	20	mg.
ビタミンB6	25	mg.
ビタミンB12	50	mcg.
ビタミンB3	100	mg.
葉酸	1.0	mg.
炭酸カルシウム	1,200	mg.
銅	2	mg.
亜鉛	15	mg.
セレン	65	mcg.
DHA/リノレン酸/リノール酸	50/25/25	mg.

上記の組成物の投与時に、平均の正常な閉経期の女性は、慣用的な栄養的処方計画後に、平均的な正常な閉経期の女性に比べて、栄養欠乏症の発生率の減少および閉経に関連した症状または疾患の減少が期待される。

## 【0104】

## 【実施例2】

以下の組成物は、以下に示した処方計画による、閉経前の女性および閉経期の女性に投与用である。

## 【0105】

## 【表2】

処方計画	成分	投与量
第一の朝錠剤(オレンジ)：	炭酸カルシウム	350 mg
	B複合体	55 mg
第二の朝錠剤(白)：	炭酸カルシウム	350 mg
	ビタミンA	3,000 IU
	ビタミンC	100 IU
	ビタミンD	400 IU
	セレン	65 mcg
	亜鉛	15 mg
	銅	2 mg
晩錠剤	炭酸カルシウム	350 mg
	B複合体	110 mg
	ビタミンA	2,000 IU
	葉酸	1 mg
晩カプセル	ビタミンE	400 IU
	DHA	50 mg
	リノレン酸	25 mg
	リノール酸	25 mg
	炭酸カルシウム	150 mg

上記の処方計画後に、平均的な正常な閉経期の女性は、慣用的な栄養処方計画後に、平均的な正常な閉経期の女性に比べて、栄養欠乏症の発生率の減少および閉経に関連した症状または疾患の減少が期待される。

## 【0106】

## 【実施例3】

上記の実施例1および2の組成物による軟ゼラチン補充物は、最初に、鮫油および大豆油を、第一容器中で合わせ、それをブレンドして均一な油状混合物を形成し、油状混合物を摂氏45℃まで加熱し、次いでプロピレングリコールを添加することにより調製し得る。摂氏70℃まで予め加熱した第二の容器に、黄色の蜜蝋および大豆油を添加し、均一なワックス混合物が形成されるまでブレンドす



る。ワックス混合物を摂氏35℃まで冷却し、次いで油状混合物に添加する。次いで、この合わせた油およびワックス混合物に、葉酸、ビタミンB<sub>6</sub>、鉄、マグネシウム、およびカルシウムを添加し、共にブレンドし、均一な生物学的に活性な混合物を形成する。次いで、混合物を摂氏30℃まで冷却し、粘性の生物学的に活性なコア組成物を形成し、その後、組成物を、軟ゼラチンカプセルにカプセル化する準備をする。

#### 【0107】

軟ゼラチン殻は、精製水を適切な容器中で加熱し、次いでゼラチンを添加することにより調製する。この水ゼラチン混合物を、ゼラチンが完全に溶けるまで混合し、次いで、保存剤のグリセリン、1つ以上の香味剤、および1つ以上の着色剤を添加する。このゼラチン混合物をよくブレンドし、冷却する。次いで、殻をコア組成物で充填し、一般的に使用され、当業者に公知の軟ゼラチンカプセル技術に従って形成する。

#### 【0108】

##### 【実施例4】

以下の組成物は、以下に示した処方計画による、閉経前の女性および閉経期の女性への投与用である。

#### 【0109】

##### 【表3】

処方計画	成分	投与量
第一の朝錠剤(オレンジ) :	炭酸カルシウム	350 mg
	B複合体	55 mg
第二の朝錠剤(白) :	炭酸カルシウム	350 mg
	ビタミンA	3,000 IU
	ビタミンC	100 IU
	ビタミンD	400 IU
	セレン	65 mcg
	亜鉛	15 mg
	銅	2 mg
晩錠剤	炭酸カルシウム	350 mg
	B複合体	110 mg
	ビタミンA	2,000 IU
	葉酸	1 mg
晩カプセル	ビタミンE	400 IU
	DHA	50 mg
	リノレン酸	25 mg
	リノール酸	25 mg
	炭酸カルシウム	150 mg
晩錠剤	アレンドロネート	10 mg

上記の処方計画後に、平均的な正常な閉経期の女性は、慣用的な栄養処方計画後に、平均的な正常な閉経期の女性に比べて、栄養欠乏症の発生率の減少および閉経に関連した症状または疾患の減少が期待される。

【0110】

[実施例5]

以下の組成物は、以下に示した処方計画による、閉経前の女性および閉経期の女性への投与用である。

【0111】

【表4】

処方計画	成分	投与量
第一の朝錠剤(オレンジ)：	炭酸カルシウム	350 mg
	B複合体	55 mg
第二の朝錠剤(白)：	炭酸カルシウム	350 mg
	ビタミンA	3,000 IU
	ビタミンC	100 IU
	ビタミンD	400 IU
	セレン	65 mcg
	亜鉛	15 mg
	銅	2 mg
晩錠剤	炭酸カルシウム	350 mg
	B複合体	110 mg
	ビタミンA	2,000 IU
	葉酸	1 mg
晩カプセル	ビタミンE	400 IU
	DHA	50 mg
	リノレン酸	25 mg
	リノール酸	25 mg
	炭酸カルシウム	150 mg
晩錠剤	PREMPRO™ 複合型エストロゲン	2.5 mg
	プロゲステロン	2.5 mg

上記の処方計画後に、平均的な正常な閉経期の女性は、慣用的な栄養処方計画後に、平均的な正常な閉経期の女性に比べて、栄養欠乏症の発生率の減少および閉経に関連した症状または疾患の減少が期待される。

#### 【0112】

本発明の対象をかくして記載したが、同じことを多くの様式で変化させ得ることは明らかであろう。前記の変化は、本発明の対象の精神および範囲からの逸脱とは捉えず、全てのこのような修飾は、添付の特許請求の範囲内であるものとする。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US00/23527																		
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : A61K 9/10, 9/16, 9/22, 9/46, 9/48 US CL : 424/468, 441, 466, 484, 439, 499, 456 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/468, 441, 466, 484, 439, 499, 456 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)																				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>																				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
A	Us 4,9007,734 A (MAXSON et al) 13 February 1990, see entire document.	1-101																		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																				
<table border="0"> <tr> <td>* Special categories of cited documents:</td> <td>* T</td> <td>Inter document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td> </tr> <tr> <td>* A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>* X</td> <td>documents of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td> </tr> <tr> <td>* B earlier document published on or after the international filing date</td> <td>* Y</td> <td>document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td> </tr> <tr> <td>* C document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td> <td>* Z</td> <td>document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>* D document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>* E document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents:	* T	Inter document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	* A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	* X	documents of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	* B earlier document published on or after the international filing date	* Y	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	* C document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	* Z	document member of the same patent family	* D document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means			* E document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
* Special categories of cited documents:	* T	Inter document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention																		
* A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	* X	documents of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone																		
* B earlier document published on or after the international filing date	* Y	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art																		
* C document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	* Z	document member of the same patent family																		
* D document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means																				
* E document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																				
Date of the actual completion of the international search 25 OCTOBER 2000		Date of mailing of the international search report 28 NOV 2000																		
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer <i>Edward J. Webman</i> EDWARD J. WEBMAN Telephone No. (703) 308-1234																		

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	識別記号	F I	キーワード (参考)
A 61 K	31/07	A 61 K	31/07
	31/138		31/138
	31/194		31/194
	31/198		31/198
	31/202		31/202
	31/355		31/355
	31/375		31/375
	31/4168		31/4168
	31/4415		31/4415
	31/51		31/51
	31/525		31/525
	31/565		31/565
	31/566		31/566
	31/567		31/567
	31/57		31/57
	31/59		31/59
	31/616		31/616
	31/663		31/663
	31/714		31/714
	33/04		33/04
	33/06		33/06
	33/10		33/10
	33/18		33/18
	33/24		33/24
	33/26		33/26
	33/30		33/30
	33/32		33/32
	33/34		33/34
	35/32		35/32
	35/56		35/56
	38/23	A 61 P	1/08
A 61 P	1/08		1/10
	1/10		1/12
	1/12		5/30
	5/30		5/34
	5/34		9/00
	9/00		15/12
	15/12		19/02
	19/02		21/00
	21/00		25/02
	25/02		25/20
	25/20		25/22
	25/22		25/24
	25/24		29/02
	29/02	A 61 K	37/30

101

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 キルシュナー、 ミッチェル アイ、  
アメリカ合衆国 ミズーリ州 63130 セ  
ントルイス クレヴェリング ドライブ  
2735

F ターム(参考) 4C076 AA01 AA11 AA17 AA25 AA26  
AA30 AA37 AA43 AA44 AA48  
AA49 AA51 AA54 AA69 AA72  
BB02 BB22 BB25 BB27 BB29  
BB31 BB32 CC01 CC09 CC11  
CC17 CC22 CC29 CC40 FF31  
FF33 FF66 FF68

4C084 AA02 AA03 DB31 MA13 MA17  
MA22 MA23 MA31 MA32 MA34  
MA35 MA36 MA41 MA43 MA47  
MA52 MA57 MA59 MA60 MA63  
MA67 NA12 NA14 ZA082  
ZA212 ZA302 ZA362 ZA662  
ZA722 ZA812 ZC112 ZC232  
ZC242 ZC282 ZC292 ZC512

4C086 AA01 AA02 BA09 BA18 BC18  
BC38 BC83 CB09 DA09 DA10  
DA17 DA34 DA39 HA01 HA03  
HA04 HA08 HA09 HA11 HA16  
HA20 HA27 MA03 MA04 MA17  
MA22 MA23 MA31 MA32 MA35  
MA37 MA41 MA43 MA47 MA56  
MA57 MA59 MA60 MA66 MA67  
NA06 ZA08 ZA14 ZA21 ZA36  
ZA66 ZA72 ZA73 ZC11 ZC12  
ZC23 ZC24 ZC25 ZC26 ZC28  
ZC51

4C087 AA02 BB46 MA02 MA13 MA22  
MA23 MA28 MA32 MA35 MA41  
MA43 MA47 MA56 MA57 MA59  
MA60 MA63 MA67 NA06 NA14  
ZA05 ZA08 ZA12 ZA14 ZA21  
ZA30 ZA36 ZA66 ZA71 ZA73  
ZA97 ZC11 ZC21 ZC23 ZC26  
ZC28 ZC51

4C206 AA01 DA04 DA05 MA03 MA14  
MA17 MA21 MA22 MA33 MA42  
MA51 MA56 MA57 MA67 MA72  
MA76 MA77 MA83 NA06 ZA02  
ZA08 ZA14 ZA36 ZA71 ZC11  
ZC21 ZC24 ZC28 ZC51